

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

**„Über histamin- und serotoninantagonistische
Effekte von Antikoagulantien.
Wirkungsmechanismus und pathophysiologische
Bedeutung.“**



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen

Vorgelegt von
Walter Roschinsky
aus Guhlau

Dekan und Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1958

International Archives
of
Allergy and Applied Immunology

Redactors: **R. R. A. Coombs**-Cambridge – **D. Harley**-London – **P. Kallós**-
Helsingborg – **W. Kaufman**-Bridgeport, Conn. – **W. Löffler**-Zürich.

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Separatum

Vol. 14, No. 5-6

Printed in Switzerland

Schmid, E.; Scheiffarth, F.; Roschinsky, W. and Zicha, L.: Int. Arch. Allergy 14: 292—301 (1959).

**Über Histamin- und Serotonin-antagonistische
Effekte von Antikoagulantien. Wirkungsmechanis-
mus und pathophysiologische Bedeutung***

Von **E. SCHMID, F. SCHEIFFARTH, W. ROSCHINSKY**
und **L. ZICHA**

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. N. HENNING).

Verschiedene Autoren haben sich bisher mit dem Problem befaßt, in welcher Bindung das sogenannte «inaktive» Histamin vorliegt, welches bei der Anaphylaxie oder bei Gabe sogenannter Histaminliberatoren aus der gebundenen in die aktive Form übergeht [vgl. CIBA-Symposium über Histamin, London 1956 (19, 20)]. WERLE und AMANN sowie KELLER (1, 16b, 32, 33) haben eine Komplexbindung von Histamin mit Heparin, das bekanntlich neben dem Histamin in den Mastzellen vorkommt (4, 5, 12, 13, 14, 22, 25, 31, 34), beschrieben; auch für Serotonin, einen weiteren Bestandteil der Mastzellen (3, 16, 23, 27), wurde eine entsprechende Komplexbindung nachgewiesen (16b). In diesem Zusammenhang verdienen neuere Untersuchungen über einen Antagonismus des Heparins gegen Histamin und Serotonin (16a, 17, 24, 30) besonderes Interesse. Allerdings wird ein solcher Antagonismus von anderen Autoren verneint, bzw. beim Histamin-Antagonismus auf den Zusatz konservierender Stoffe wie Phenol oder Kresol zurückgeführt (17, 18). Tatsächlich wurde anscheinend in experimentellen Untersuchungen nicht immer zwischen der Wirkung von Heparin-Natrium und der der Handelspräparate unterschieden.

Erneute Vergleichsuntersuchungen über den Histamin- und Serotonin-Antagonismus von Nativ- und Handelsheparin schienen

daher wünschenswert. Gleichzeitig war zu prüfen, ob Heparin auch gegenüber Doryl und Bariumchlorid einen inhibitorischen Effekt besitzt; ferner waren auch andere Antikoagulantien in die Untersuchungen mit einzubeziehen. Schließlich sollten Versuche am intakten, nicht narkotisierten Tier die «in vitro» am isolierten Organ gewonnenen Ergebnisse ergänzen.

Methodik

Der Histamin-Antagonismus von Heparin und Thrombozid* (Wz. Dr. W. BENEND, München/Solln), einem Polygalakturon-Schwefelsäureester, wurde am isolierten Meerschweinchen-Ileum geprüft. Versuche am isolierten Rattenuterus nach GADDUM, PEART und VOGT (8), bei Oestrogensensibilisierung und Suspension des Rattenuterus-Horns in Calcium-armer DE JALONscher Lösung, und am isolierten Rattencolon dienten dem Nachweis einer antagonistischen Wirkung gegen 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat (Serotonin)*, Carbaminoylcholin-chlorid (Wz. Doryl) und Bariumchlorid. Als inhibitorische Substanzen wurden geprüft: Heparin-Natrium*, die Handelspräparate Lique-min* und Thrombophob ad injectionem*, das Heparinoid-Präparat Thrombozid sowie 3-(1'-Phenylpropyl)-4-oxycumarin (Wz. Marcumar)* und 3-[α -4'-Nitrophenyl]- β -acetyl-aethyl]-4-oxycumarin (Wz. Sintrom)*.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der Einfluß dieser Substanzen auf das experimentelle Meerschweinchen-Asthma geprüft. Dabei wurden die Tiere einzeln in einen Glastopf von 2 Liter Inhalt gebracht, der mit dem vom PARI-Universalgerät erzeugten Aerosol einer 1 $\frac{0}{00}$ igen Histamin- oder Serotonin-Lösung durchströmt wurde. Die zu prüfenden Stoffe wurden als Aerosol vor der Histamin- oder Serotonin-Inhalation zugeführt, bzw. zusätzlich auch noch der Histamin- oder Serotonin-Lösung beigemischt. Wir ermittelten die Zeit bis zum Auftreten einer forcierten Bradypnoe bzw. von Krämpfen und verglichen die erhaltenen Werte mit den Expositionszeiten parallel gehender Kontrollversuche. In allen Versuchen wurden zwei Gruppen mit je 5 bzw. 8 Meerschweinchen verwendet.

Ergebnisse

Die Kontraktionen des isolierten Meerschweinchen-Ileums auf Histamin in einer Konzentration von 10^{-7} wurden um mehr als 50% abgeschwächt oder aufgehoben, wenn zuvor der Suspensionsflüssigkeit 1–5 mg Heparin/cm³ zugegeben worden waren. Gleiche Heparindosen waren gegen Serotonin, Doryl und Bariumchlorid am isolierten Rattenuterus und Rattencolon wirksam. Bei vergleichender Untersuchung hatte Heparin-Natrium etwa 2–3 mal schwächere inhibitorische Effekte als die Handelspräparate (Abb. 1, Tab. 1). Das den Handelspräparaten zugesetzte Phenol hatte in entsprechenden Dosen am isolierten Organ ebenfalls einen deut-

* Für die freundliche Überlassung der Versuchssubstanzen danken wir den Firmen DEUTSCHE HOFFMANN-LA ROCHE AG., Grenzach/Baden; Dr. W. BENEND, München-Solln; NORDMARKWERKE, Uetersen/Holstein; Dr. K. THOMAE GmbH, Biberach/Riss.

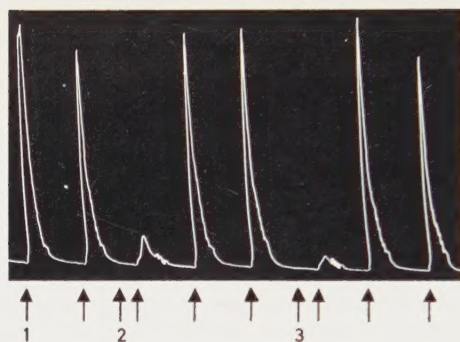


Abb. 1. Isolierter Rattenuterus nach GADDUM, PEART und VOGT. Kontraktionen durch Serotonin (10^{-8}) bei 1 $\uparrow$. Bei 2 $\uparrow$: 2,5 mg Heparin-Natrium/ml, bei 3 $\uparrow$: 1 mg Heparin als Liquemin/ml.

lichen kontraktionshemmenden Einfluß, doch war es nicht ausschließlich für die Wirkung der Handelspräparate verantwortlich zu machen (28).

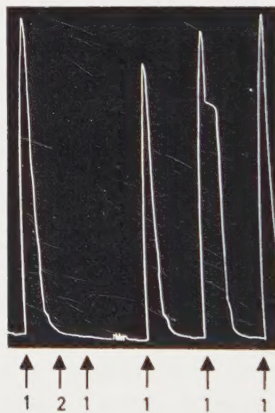


Abb. 2. Isolierter Rattenuterus. Bei 1 $\uparrow$: Doryl ($5 \cdot 10^{-7}$), bei 2 $\uparrow$: 2 mg Thrombozid/ml.

Da Heparin gegen Histamin, Serotonin, Doryl und Bariumchlorid etwa in gleichen Konzentrationen hemmend wirkte, handelt es sich um einen Papaverin-artigen spasmolytischen Effekt und nicht um einen spezifischen Antagonismus gegenüber Histamin und Serotonin. Am isolierten Rattenuterus hatte Protamin in einer Konzentration von 40 mg/cm^3 keine erregende Wirkung und

schwächte den spasmolytischen Effekt von 20 mg Heparin/cm³ Badflüssigkeit nicht ab. Möglicherweise ist der Unterschied zu den Versuchsergebnissen von BELLER und KRAUSS (2) am Kaninchenuterus speziesbedingt.

Das Heparinoid-Präparat Thrombozid, das keine konservierenden Substanzen enthält, hatte in Dosen von 2–5 mg/cm³ eine etwa gleich starke spasmolytische Wirkung gegen Serotonin, Doryl und Bariumchlorid wie Heparin-Natrium (Abb. 2, Tab. I); gegen Histamin erwies es sich am isolierten Meerschweinchen-Ileum in 6 Versuchen bei gleichen Konzentrationen wirksam. Auch bei Thrombozid war eine länger anhaltende Abschwächung der kontraktionsauslösenden Substanzen nach Spülung nicht nachzuweisen.

Im Vergleich zu Heparin und Thrombozid hatten die untersuchten Cumarinderivate eine wesentlich höhere Wirkungsintensität: Marcumar hemmte bereits nach Dosen von 0,05–0,1 mg/cm³, Sintrom schon nach 0,01–0,02 mg/cm³ die durch Serotonin, Doryl oder Bariumchlorid ausgelösten Kontraktionen des isolierten Rattenuterus um mehr als 50M (Tab. I). Höhere Dosen (0,5–2,0 mg

Tabelle I
Spasmolytische Wirkung von Antikoagulantien am isolierten Organ.

	Serotonin 10 ⁻⁷ –2·10 ⁻⁹		Doryl 10 ⁻⁶ –10 ⁻⁷		Bariumchlorid 2·10 ⁻⁶ –2·10 ⁻⁵	
	Zahl der Vers.	Hemmende Konzentration	Zahl der Vers.	Hemmende Konzentration	Zahl der Vers.	Hemmende Konzentration
Heparin-Natrium	11	2–5·10 ⁻³	14	5·10 ⁻³	9	2–5·10 ⁻³
Liquemin bzw.						
Thrombophob	20	1–2·10 ⁻³	19	2·10 ⁻³	14	5–7,5·10 ⁻³
Thrombocid	25	2–5·10 ⁻³	16	5·10 ⁻³	17	5–10·10 ⁻³
Marcumar	14	5·10 ⁻⁵ –2·10 ⁻⁴	18	5·10 ⁻⁵ –1·10 ⁻⁴	15	5·10 ⁻⁵ –2·10 ⁻⁴
Sintrom	17	1·10 ⁻⁵ –2·10 ⁻⁵	12	1·10 ⁻⁵ –2·10 ⁻⁵	10	2·10 ⁻⁵ –8·10 ⁻⁵

Marcumar/cm³, 0,1–0,5 mg Sintrom/cm³) hatten auch nach Spülung eine längere Kontraktionshemmung zur Folge; häufig wurden die Ausgangswerte nicht mehr erreicht. Außerdem konnte bei wiederholter Gabe größerer Mengen dieser Antikoagulantien eine Kumulation beobachtet werden. Kontrollversuche mit Blindampullen ergaben, daß die verwendeten Lösungsvermittler zum mindesten in vergleichbaren Konzentrationen das Versuchsergebnis nicht beeinflussten.

Bei Inhalation von Histamin- oder Serotonin-Aerosol kam es beim Meerschweinchen nach etwa 20 sec zur Erregung der Tiere und einer Dyspnoe, die etwa 40–60 sec nach Expositionsbeginn in eine langsame Atmung mit forcierter Expiration unter Beteiligung der Bauchmuskulatur bei cyanotischer Verfärbung von Nase und Ohren überging. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Tiere aus dem Behälter entnommen; häufig kam es anschließend für etwa 1–2 min zu Krämpfen in Seitenlage (vgl. 7, 10, 11). Trotz gleicher Symptomatik scheint der Verlauf des Asthmaanfalls bei Histamin schwerer zu sein als bei Serotonin (vgl. 11). Während wir bei Histamin 7 Tiere verloren, verlief das Serotonin-Asthma nie tödlich. Da sich bei wiederholter Exposition von Histamin oder Serotonin, vor allem bei mehrwöchiger Versuchsdauer, eine Toleranz mit Verlängerung der Expositionszeiten entwickelt (Abb. 3, vgl. 11), mußten parallel gehende Kontrollversuche zur Beurteilung der Schutzwirkung von Antikoagulantien herangezogen werden.

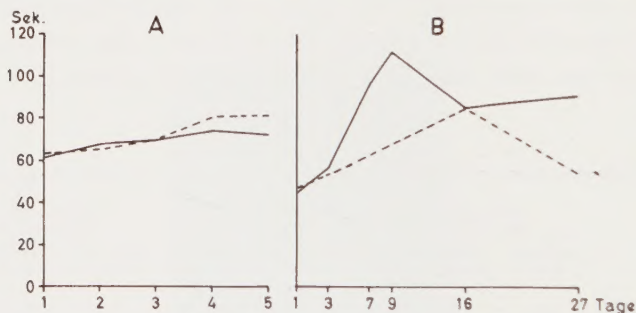


Abb. 3. Expositionszeit bis zum Asthmaanfall bei Histamin — und Serotonin ----. A. bei 5tägiger Beobachtungszeit an 10 Tieren; B. bei 27tägiger Beobachtungszeit an 5 Tieren.

Die intrakardiale Injektion von Heparin führte zur Nachblutung in den Herzbeutel. Daher wurden Heparin und auch die anderen Testsubstanzen 5–30 min vor der Histamin- oder Serotoninexposition jeweils für 5 min als Aerosol zugeführt. Die Versuchsergebnisse sind in Abb. 4 zusammengestellt. Während die Inhalation einer 5%igen Lösung von Heparin-Natrium die Wirkung der nachfolgenden Histamin- und Serotonin-Zufuhr nicht beeinflusste (je 5 Versuche, Säule 1 der Abb. 4), wurden die Expositionszeiten bei Heparin-Vorinhalation und Vernebelung einer Mischung von Heparin mit Histamin oder Serotonin um 111%,

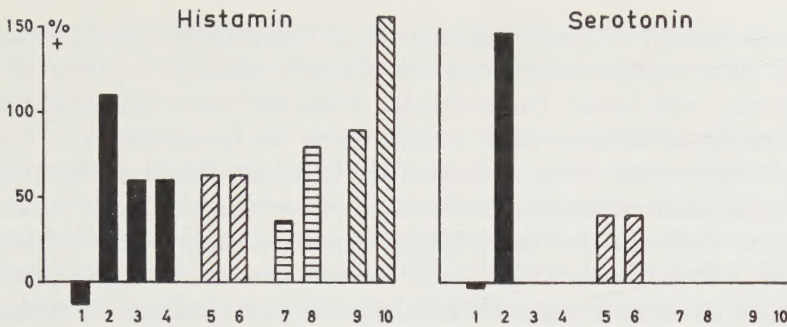


Abb. 4. Verlängerung der Expositionszeiten gegenüber Histamin- und Serotonin-Aerosol durch die Antikoagulantien Heparin-Natrium (1–4), Thrombozid (5 und 6), Marcumar (7 und 8) und Sintrom (9 und 10). Die Werte sind prozentual auf parallel laufende Kontrollen bezogen. Nähere Erläuterungen im Text.

bzw. 142 % der Kontrollwerte verlängert (je 15 Versuche, Säule 2 der Abb. 4). Durch längere Inkubation der Heparin-Histamin-Mischung und durch Ansäuern mit 0,1 n HCl war keine zusätzliche protektive Wirkung zu erzielen (je 5 Versuche, Säule 3 und 4). Im Gegensatz zu Heparin hemmte Thrombozid in 5 %iger Lösung bereits bei Vorinhalation die Entwicklung des Histamin-, in schwächerem Ausmaß auch die des Serotonin-Asthmas; eine zusätzliche Beimischung von Thrombozid zur Histamin- bzw. Serotonin-Lösung bedeutete keine Verbesserung (je 10 Versuche, Säulen 5 und 6 der Abb. 4). Nach Inhalation von Marcumar in der handelsüblichen 1 %igen Lösung wurde die Einwirkungszeit von Histamin bis zum Auftreten des Asthmaanfalls um 36 %, bei Zugabe von Marcumar zum Histamin-Aerosol um 81 % verlängert (5, bzw. 10 Versuche, Säulen 7 und 8 der Abb. 4). Bei Aerosol-Applikation einer 0,4 %igen Lösung von Sintrom betrug die Verlängerung der Expositionszeit in 8 bzw. 6 Versuchen sogar 93 % bzw. etwa 200 %.

Diskussion

Nach unseren Versuchen können hohe Dosen von Heparin-Natrium die erregende Wirkung von Histamin, Serotonin, Doryl und Bariumchlorid am isolierten glattmuskeligen Organ hemmen oder sogar verhindern. Für den Serotonin-Antagonismus können wir die Ergebnisse von SMITH und SMITH (30) sowie KELLER (16a) bestätigen. Die Unterschiede zu den Resultaten von LECOMTE (18) am Kaninchen sind möglicherweise methodisch bedingt. Auch das Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens tritt unter

bestimmten Versuchsbedingungen nach Heparin-gabe verzögert auf. Je nach Applikationsmodus des Heparin-Aerosols ergaben sich jedoch auffallende Unterschiede. Während eine Vorinhalation praktisch unwirksam blieb, konnte schon bei Inhalation einer länger inkubierten bzw. angesäuerten Histamin-Heparin-Mischung ein deutlicher Hemmeffekt beobachtet werden, der nach zusätzlicher Vorinhalation der 5%igen Heparin-Lösung noch verstärkt war. Diese Unterschiede lassen verschiedene Erklärungsmöglichkeiten zu: Bei alleiniger Vorinhalation könnte die Dosis zu niedrig oder die Bindung am Ort der Reaktion zu gering gewesen sein. Andererseits könnte aber auch die von WERLE und AMANN (1, 33) sowie KELLER (16b) beschriebene Komplexbindung von Heparin mit Histamin bzw. Serotonin für das verzögerte Auftreten des Asthma-Anfalls bei Applikation des Histamin-Heparin- bzw. Serotonin-Heparin-Gemisches verantwortlich zu machen sein.

Eine Komplexbindung zwischen Heparin und Histamin soll nach WERLE und AMANN (1, 33) bei einem molaren Verhältnis von 1:29 auftreten und durch Ansäuern begünstigt werden. Untersuchungen von KELLER (16b) ergaben, daß das Bindungsverhältnis zwischen Heparin und Histamin bzw. Serotonin 4:1, bzw. 15:1 beträgt. Eine Komplexbindung war auch bei unseren Versuchen von Mischungen einer Lösung von Heparin-Natrium mit Histamin bzw. Serotonin im molaren Verhältnis von etwa 1:4 zu erwarten. Allerdings konnte dabei keine völlige Unterdrückung, sondern nur ein verzögertes Auftreten des durch Histamin oder Serotonin ausgelösten Asthma-Anfalls erzielt werden. Daraus ist zu folgern, daß die Bildung eines Komplexes von Heparin mit Histamin oder Serotonin nicht mit der Aufhebung der pharmakologischen Effekte von Histamin und Serotonin gleichgesetzt werden darf. Allerdings sind über die Stabilität einer solchen Komplexsalz-Bindung in vivo bisher noch keine genauen Untersuchungen erfolgt. Vergleicht man die Relation der Heparin- und Histamin-Konzentrationen in verschiedenen Geweben (34) mit den Heparindosen, die im pharmakologischen Experiment zur Abschwächung der Histamin- oder Serotonin-Wirkungen erforderlich sind, so kann man nicht erwarten, daß die bei der Anaphylaxie, im Peptonschock oder nach Gabe sogenannter Histaminliberatoren freiwerdenden Heparinmengen (5, 6, 12, 21, 26, 29, 35) die Effekte des gleichzeitig liberierten Histamin und Serotonin nennenswert abzuschwächen vermögen. Ob dagegen Heparin durch eine Komplexbindung mit basischen

Histaminliberatoren (1, 9, 15, 20, 33) eine Verminderung der Histamin- und Serotonin-Freisetzung bewirken kann, scheint noch nicht genügend geprüft zu sein.

Thrombozid hatte am isolierten Organ gegenüber Histamin, Serotonin, Doryl und Bariumchlorid etwa gleich starke Effekte wie Heparin-Natrium. Die im Gegensatz zu Heparin schon bei ausschließlicher Vorinhalation von Thrombozid beobachtete geringe Inhibition beim Serotonin und Histamin-Asthma des Meerschweinchens könnte mit einer höheren Haftfähigkeit oder einer besseren Resorption des Thrombozid zusammenhängen. Ob diese Substanz wie Heparin mit Histamin oder Serotonin eine Komplexbildung eingehen kann, scheint bisher nicht untersucht zu sein; für Derivate des Cumarols ist dies allein auf Grund der chemischen Konstitution nicht wahrscheinlich.

Marcumar und Sintrom waren am isolierten Uterus hinsichtlich der spasmolytischen Wirkung und auch im Histamin-Asthma dem Heparin und Thrombozid quantitativ um das 10- bis mehr als das 100fache überlegen; diese Substanzen hatten auch eine längere Wirkungsdauer am isolierten Uterus bei Überschreiten der Schwellendosen, bzw. neigten zur Kumulation. Es besteht hier eine gewisse Parallele zur kumulativen Wirkung von Marcumar und Sintrom bei der Verwendung als Antikoagulantien, obwohl der prompte Wirkungseintritt in unserer Versuchsanordnung dafür spricht, daß der spasmolytische Effekt von der Beeinflussung der Blutgerinnung völlig unabhängig ist. Auch für die klinische Anwendung dieser Präparate, z. B. bei der Lungenembolie oder beim Herzinfarkt, könnte der spasmolytische Effekt von Bedeutung sein, vor allem dann, wenn die Behandlung mit hohen Dosen eingeleitet wird. Einen Hinweis auf die gute Resorption von Marcumar und Sintrom durch die Atemwege gibt der Befund, daß bei täglich wiederholter Aerosol-Applikation dieser Substanzen beim Meerschweinchen nach wenigen Tagen Spontanblutungen auftreten. Daher könnten diese Stoffe auch therapeutisch zur Gerinnungshemmung im Aerosol-Verfahren angewandt werden, falls eine orale Zufuhr ausnahmsweise nicht wünschenswert erscheint.

Zusammenfassung

Die Antikoagulantien Heparin, Thrombozid, Marcumar und Sintrom hemmen am isolierten glattmuskeligen Organ die Wirkung von Histamin, Serotonin, Doryl und Bariumchlorid. Die inhibi-

torischen Effekte der Handelsheparine beruhen teilweise auf der Wirkung ihres Phenolzusatzes.

Ein Schutzeffekt der Antikoagulantien wird auch beim Histamin- und Serotonin-Asthma des Meerschweinchens beobachtet. Die theoretische Bedeutung der Befunde und mögliche Konsequenzen für die Therapie werden diskutiert.

Summary

The anticoagulants heparin, thrombozid, marcumar and sintrom prevent the contractive effect of histamine, serotonin, doryl and barium chloride on isolated smooth musculature. The inhibitory effect of commercial heparin preparations is partly caused by phenol, added as a preservative.

A protective effect of the anticoagulants could also been demonstrated in asthma of guinea-pigs caused by histamine or serotonin. The theoretical significance of these findings and their possible consequences on therapeutical use of anticoagulants are discussed.

Literaturverzeichnis

1. AMANN, R. und WERLE, E.: Über Komplexe von Heparin mit Histamin und anderen Di- und Polyaminen. *Klin. Wschr.* 34: 207–209 (1956).
2. BELLER, F. K. und KRAUSS, W.: Über die Uteruswirksamkeit von Heparinantidot. *Gynaecologia* 140: 273–287 (1955).
3. BHATTACHARYA, B. K. and LEWIS, G. P.: The release of 5-hydroxytryptamine by histamine liberators. *Brit. J. Pharmacol.* 11: 202–208 (1956).
4. BLASCHKO, H.: Metabolism of epinephrine and norepinephrine. *Pharmacol. Rev.* 6: 23–28 (1954).
5. CODE, C. F.: The histamine content of the blood of guinea pigs and dogs during anaphylactic shock. *Amer. J. Physiol.* 127: 78–93 (1939).
6. DALE, H. H.: Some chemical factors in the control of the circulation. *Lancet* i: 1179–1183; 1233–1237; 1285–1290 (1929).
7. FRIEBEL, H.: Histamin und anaphylaktischer Schock (Schattauer, Stuttgart 1956).
8. GADDUM, J. H.; PEART, W. S. and VOGT, M.: The estimation of adrenaline and allied substances in blood. *J. Physiol., Lond.* 108: 467–481 (1949).
9. GROSSBERG, A. L. and GARCIA-AROCHE, H.: Histamine liberation in vitro and mode of binding of histamine in tissues. *Science* 120: 762–763 (1954).
10. HERKHEIMER, H.: Repeatable «microshock» of constant strength in guinea-pig anaphylaxis. *J. Physiol., Lond.* 117: 251–255 (1952).
11. ID.: The bronchial reaction of guinea-pigs to 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol., Lond.* 120: 65 P (1953); The 5-hydroxytryptamine shock in the guinea-pig. *J. Physiol., Lond.* 128: 435–445 (1955).
12. HOWELL, W. H.: The purification of heparin and its presence in blood. *Amer. J. Physiol.* 71: 553–562 (1925).
13. JORPES, J. E.: Heparin in the treatment of thrombosis. An account of its chemistry, physiology and application in medicine, 2nd ed. (Oxford University Press, London 1946).
14. JORPES, J. E. and GARDELL, S.: On heparin monosulfuric acid. *J. biol. Chem.* 176: 267–276 (1948).

15. JAKES, L. B.; MONKHOUSE, F. C. and STEWART, M.: A method for the determination of heparin in blood. *J. Physiol., Lond.* 109: 41–48 (1949).
16. KELLER, R.: Histamin und 5-Hydroxytryptamin in den Gewebsmastzellen der Albinoratte. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 15: 371–375 (1957).
- 16a. ID.: Antagonismus zwischen Heparin und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) in vitro. *Experientia* 13: 112–113 (1957).
- 16b. ID.: Zur Bindung von Histamin und Serotonin in den Mastzellen. *Arzneimittelforsch.* 8: 390–394 (1958).
17. KELLER, R. und BURKARD, W.: Untersuchungen über die Heparinwirkung am histamin-kontrahierten Meerschweinchen-Ileum. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 14: 394 (1956).
18. LECOMTE, J.: Sur l'action antiallergique de l'héparine. *Arch. int. Pharmacodyn.* 109: 25 (1957).
19. MCINTIRE, F. C.: The mode of histamine binding in animal tissues, in CIBA Foundation Symposium on Histamine, pp. 170–172 (Churchill, London 1956).
20. MACINTOSH, F. C.: Histamine and intracellular particles, in CIBA Foundation Symposium on Histamine, pp. 20–35 (Churchill, London 1956).
21. MACINTOSH, F. C. and PATON, W. D. M.: The liberation of histamin by certain organic bases. *J. Physiol., Lond.* 109: 190–219 (1949).
22. OLIVER, J.; BLOOM, F. and MANGIERI, C.: On the origin of heparin; examination of heparin content and specific cytoplasmic particles of neoplastic mast cells. *J. exp. Med.* 86: 107–118 (1947).
23. PADAWER, J. and GORDON, A. S.: Isolation of mast cells from other cellular elements of rat peritoneal fluid. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 88: 29–31 (1955).
24. PARROT, J. L. et LABORDE, C.: Captation de l'histamine par l'héparine. *C. R. Soc. Biol., Paris* 145: 1047–1051 (1951).
25. RILEY, J. F. and WEST, G. B.: Histamine in tissue mast cells. *J. Physiol., Lond.* 117: 72 P (1952); The presence of histamine in tissue mast cells. *J. Physiol., Lond.* 120: 528–537 (1953); The effects of histamine liberators on the mast cells of the rat. *J. Path. Bact.* 65: 471–479 (1953).
26. ROCHA E SILVA, M.; SCROGGIE, E.; FIDLAR, E. and JAKES, L. B.: Liberation of histamine and heparin by peptone from the isolated dog's liver. *Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.* 64: 141–146 (1947).
27. ROWLEY, D. A. and BENDITT, E. P.: 5-Hydroxytryptamine and histamine as mediators of the vascular injury produced by agents which damage mast cells in the rat. *J. exp. Med.* 103: 399–412 (1956).
28. SCHMID, E.; SCHEIFFARTH, F.; WITTE, S. und ROSCHINSKY, W.: Zur spasmolytischen Wirkung von Heparin und Thrombozid. *Arzneimittelforsch.* 8: 246–247 (1958).
29. SCROGGIE, A. E. and JAKES, L. B.: The release of histamine and heparin by antigen from the isolated perfused liver of the sensitized dog. *J. Immunol.* 62: 103–116 (1949).
30. SMITH, G. and SMITH, A. N.: The role of serotonin in experimental pulmonary embolism. *Surg. Gynec. Obstet.* 101: 691–700 (1955).
31. SNELLMAN, O.; SYLVÉN, B. and JULÉN, C.: Analysis of the native heparin-lipo-protein complex including the identification of a heparin complement (heparin co-factor) obtained from extracts of tissue mast cells. *Biochim. biophys. Acta* 7: 98–109 (1951).
32. WERLE, E.: Bildung und Schicksal des Histamins im Organismus. *Allergie und Asthma* 3: 335–342 (1957).
33. WERLE, E. und AMANN, R.: Zur Physiologie der Mastzellen als Träger des Heparins und Histamins. *Klin. Wschr.* 34: 624–630 (1956).
34. WEST, G. B.: Histamine and mast cells, in CIBA Foundation Symposium on Histamine, pp. 14–19 (Churchill, London 1956).
35. WILANDER, O.: Studies on heparin. *Scand. Arch. Physiol., Suppl.* 15: 1–89 (1938).

LEBENS LAUF

Als Sohn des Lehrers Georg Roschinsky und seiner Ehefrau Margarete wurde ich, Walter Roschinsky, am 18. Juli 1930 in Guhlau/Schlesien geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Nittritz, Kreis Grünberg und von 1941 bis 1945 die Oberschule in Neusalz/Oder. Von März 1946 an war ich Schüler der Oberrealschule in Bayreuth, wo ich 1950 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1950/51 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen Medizin und bestand 1953 die ärztliche Vorprüfung.

Am 26. Juli 1957 beendete ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung an der gleichen Universität.

Seit 1. Dezember 1957 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Klinik in Erlangen tätig und war in der gleichen Zeit mit der Abfassung meiner Doktorarbeit beschäftigt.

Herrn Prof. Dr. Norbert Henning möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Referates sowie Herrn Prof. Dr. Friedrich Scheiffarth und Herrn Dr. Eberhard Schmid für die freundliche Überlassung des Themas, für die vielseitige Anregung und Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.